



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift

⑯ DE 199 12 623 A 1

⑯ Int. Cl. 7:

A 61 K 47/00

A 61 L 15/44

DE 199 12 623 A 1

⑯ Aktenzeichen: 199 12 623.2
⑯ Anmeldetag: 20. 3. 1999
⑯ Offenlegungstag: 28. 9. 2000

⑯ Anmelder:

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑯ Erfinder:

Berthold, Achim, Dr., 56626 Andernach, DE

⑯ Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
50389 Wesseling

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Verfahren zur Erhöhung der Stabilität bei Lagerung und/oder Anwendung lichtempfindlicher therapeutischer Systeme oder deren Bestandteile

⑯ Ein Verfahren zur Erhöhung der Stabilität bei Lagerung und/oder Anwendung lichtempfindlicher therapeutischer Systeme oder deren Bestandteile, wie Wirk- oder Hilfsstoffe, unter Verwendung von elektromagnetische Wellen absorbierenden bzw. reflektierenden Lichtschutzsubstanzen, ist dadurch gekennzeichnet, daß Absorptions- oder Reflexionsmittel verwendet werden, deren Absorptions- bzw. Reflexionsspektrum den Wellenlängenbereich umfaßt, der für die Instabilität des lichtempfindlichen Stoffes bzw. seiner Bestandteile verantwortlich ist.

DE 199 12 623 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erhöhung der Stabilität bei Lagerung und/oder Anwendung lichtempfindlicher therapeutischer Systeme oder deren Bestandteile, wie Wirk- oder Hilfsstoffe, unter Verwendung von elektromagnetischen Wellen absorbierenden bzw. reflektierenden Lichtschutzsubstanzen.

Weiterhin betrifft die Erfindung Arzneiformen wie therapeutische Systeme oder deren Bestandteile, bei welchen die Stabilität lichtempfindlicher Teile oder Komponenten durch Mittel zur Verhinderung des Zutritts stabilitätsbeeinträchtigender elektromagnetischer Strahlung oder anderer Einflüsse, wie z. B. Luftsauerstoff, erhöht ist.

Die Ursachen, welche die Instabilität einer Arzneiform bedingen, sind zweifacher Natur. Zum einen ist es die Labilität der Arznei- und Hilfsstoffe selbst, die letztlich aus ihrem chemischen oder physikalisch-chemischen Aufbau resultiert, zum anderen sind es die äußeren Faktoren wie Temperatur, Feuchtigkeit, Luftsauerstoff und Licht, die wirkungsmindernde Reaktionen induzieren oder beschleunigen. Das Ausmaß, in dem die genannten Faktoren wirksam werden, ist in hohem Maße von der galenischen Zusammensetzung der Zubereitungen abhängig. Generell kann zwischen physikalischer, chemischer und mikrobieller Instabilität unterschieden werden. Physikalische stabilitätsbeeinträchtigende Vorgänge können beispielsweise sein:

- Änderung der Kristallstruktur,
- Änderung des Verteilungszustands,
- Änderung der Konsistenz bzw. des Aggregatzustandes,
- Änderung der Löslichkeitsverhältnisse, oder
- Änderung der Hydrationsverhältnisse.

Haltbarkeitbeeinträchtigende chemische Reaktionen sind beispielsweise:

- Hydrolyse,
- Oxidation,
- Reduktion,
- sterische Umlagerungen,
- Decarboxylierungen bzw. Polymerisationen.

Praktisch ist eine exakte Zuordnung einer Instabilität zu einer dieser Kategorien vielfach nicht möglich, weil es sich oft um komplexes Zusammenwirken handelt, dessen Ergebnisse erst durch den Endeffekt erfaßbar oder wahrnehmbar werden.

Bei bekannten Stabilisierungsmaßnahmen kommt dem Lichtschutz eine wesentliche Bedeutung zu. Lichteinwirkung kann die Stabilität eines aktiven Substrats selbst, aber auch die Stabilität eingesetzter Hilfsstoffe beeinträchtigen. So ist beispielsweise die Aufbewahrung oxidationsempfindlicher Stoffe in lichtundurchlässigen bzw. teilweise durchscheinenden Behältnissen, z. B. Porzellankruken oder Behältnissen aus braunem Glas, bestens bekannt und unbedingt erforderlich, um eine ausreichende Lagerstabilität zu gewährleisten.

Untersuchungen haben gezeigt, daß für Instabilitäten, welche durch Licht verursacht werden, immer nur ein bestimmter Spektralbereich des Lichts verantwortlich ist. Weiter konnte gezeigt werden, daß der effektivste Lichtschutz durch Substanzen oder Maßnahmen erreicht wird, deren Absorptionsmaxima im Bereich derjenigen Wellenlängen liegt, welche für den Abbau hauptsächlich verantwortlich sind. Im folgenden ist dieser Sachverhalt anhand von Beispielen näher erläutert:

Am Beispiel der sehr lichtempfindlichen Vitaminen-A-Säure, einem zur Behandlung der *Acne vulgaris* eingesetzten Wirkstoff, konnte nachgewiesen werden, daß deren Instabilität hauptsächlich durch elektromagnetische Wellen mit einer Wellenlänge von 400 nm verursacht wird. Ferner konnte gezeigt werden, daß durch Einsatz eines gelben Farbstoffes, der sein Absorptionsmaximum im Bereich der genannten Wellenlänge besitzt, die Abbaurate des Wirkstoffes wesentlich reduziert werden kann. Andere Maßnahmen, wie beispielsweise der Einsatz von Lichtschutzsubstanzen, welche UV-A- oder UV-B-Strahlen absorbieren und üblicherweise in Sonnencremes eingesetzt werden, führen nicht zum erwünschten Ergebnis. (Briseart, M.; Plaizier-Vercammen, J. A.; Investigation on the Photostability of Tretinoin Lotion and Stabilization with Additives; Proc. 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, API-GI/APV, Paris, 25–28 May 1998, 1231–1232).

Von 1,4-Dihydropyridinderivaten ist bekannt, daß sie sehr lichtempfindlich sind. 1,4-Dihydropyridine werden medizinisch als sogenannte Calciumkanalblocker eingesetzt. Die Wirkstoffgruppe dient zur Behandlung der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheiten. Beispiele sind Nifidipin (Adalat[®]), Nitrendipin (Bayotensin[®]), Nimodipin (Nimotop[®]), Felodipine (Modip[®]), Nicardipin (Antagonil[®]), Lacidipin (Motens[®]), Nisoldipin (Baymycard[®]), Nilvadipin (Escor[®]), Isradipin (Lomir[®]), Amlodipin (Norvasc[®]). Aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften sind 1,4-Dihydropyridinderivate für die transdermale Applikation geeignet.

Es ist weiterhin bekannt, daß die Art der Verpackung einen starken Einfluß auf die Stabilität der 1,4-Dihydropyridinderivate hat. Die Stabilität kann durch Zusatz von lichtabsorbierenden oder lichtreflektierenden Zusätzen gesteigert werden. Am Beispiel des gelbgefärbten Nifidipins konnte der Einfluß, den unterschiedlich gefärbte Packungen auf die Stabilität ausüben, nachgewiesen werden. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn wirkstoffhaltige Tabletten in einer grünen Blister-Packung verpackt wurden. Der Lichtschutz wurde in der Reihenfolge gelb, rot und orange zunehmend schwächer. Keinen Schutz boten blaue bzw. farblose Durchdrück-Packungen, sogenannte Blister. Auch der Einsatz von UV-A-Strahlen absorbierenden Substanzen brachte keine Verbesserung.

Daraus ist zu schließen, daß der beste Schutz durch Folien gewährleistet wird, deren Absorptionspektrum die Wellenlänge umfaßt, welche für den Wirkstoffabbau verantwortlich ist.

Die Schutzwirkung solcher gefärbter Folien konnte weiterhin durch Einarbeitung opaleszierender Substanzen wie Ti-

tandioxid gesteigert werden.

Zahlreiche Arzneistoffe, welche Bestandteile von transdermalen therapeutischen Systemen bzw. Formulierungen sind, verhalten sich lichtempfindlich und werden abgebaut, wenn sie über einen längeren Zeitraum dem Einfluß von Licht ausgesetzt werden. Um deren Stabilität, insbesondere bei der Lagerung zu erhöhen, ist daher ein besonderer Lichtschutz erforderlich. Hierfür sind verschiedene Maßnahmen bekannt und in der Literatur beschrieben.

5

WO 91/09 731 beschreibt ein Verpackungsmaterial, daß für Langzeitlagerung von Nikotinzubereitungen geeignet ist. Zur Herstellung des Verpackungsmaterials wird ein Laminat eingesetzt, welches als Barriere dient. In dieser Funktion soll das Laminat den Einfluß verschiedener äußerer Faktoren wie Luft, Wasser und/oder Licht, welche die Stabilität von Nikotin beeinträchtigen, neutralisieren.

10

US 5,008,110 beschreibt ein transdermales Pflaster, beispielsweise zur Applikation von Buprenorphin. Kennzeichnend ist, daß dieses transdermale therapeutische System (TTS) in einem hermetisch verschlossenen Kompartiment eingekapselt ist, welches die Formulierung vor Umweltfaktoren schützt.

Die Schutzwirkung wird durch die Verwendung von Materialien erzielt, die für Luft, Wasser und Licht impermeabel sind. Durch diese Maßnahme wird die Stabilität der Zubereitung gesteigert und die Effizienz gesichert.

15

US 4,597,961 beschreibt ein TTS zur Verabreichung von Nikotin. Dieses TTS besteht aus einer Trägerfolie, einem für Nikotin durchlässigen Film, einer das Nikotin enthaltenden Matrix und einem Kleber zur Fixierung des TTS auf der Haut. Kennzeichnend ist, daß die Trägerfolie für Luft, Wasser und Licht undurchlässig ist. Die Licht- und Luftundurchlässigkeit schützt das Nikotin vor dem Abbau und die Wasserundurchlässigkeit verhindert eine Nikotindiffusion.

20

Die beschriebenen Maßnahmen bieten einen allgemeinen Schutz. Es werden Folien oder Laminate eingesetzt, die Bestandteile der Primärverpackung oder des therapeutischen Systems sind. Kennzeichnend ist, daß diese Maßnahmen keinen spezifischen Schutz bieten, sondern vielmehr darauf abzielen, die therapeutischen Systeme im generellen vor Umwelteinflüssen zu schützen. In diesem Zusammenhang werden die Faktoren Luft, Wasser und Licht genannt.

25

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Erhöhung der Stabilität bei Lagerung und/oder Anwendung lichtempfindlicher therapeutischer Zubereitungen, Systeme oder deren Bestandteile, wie Wirk- oder Hilfsstoffe, unter Verwendung von elektromagnetischen Wellen absorbierenden bzw. reflektierenden Lichtschutzsubstanzen anzugeben, um insbesondere bei therapeutischen Systemen zur Applikation von Wirkstoff auf bzw. durch die Haut die Stabilität lichtempfindlicher Bestandteile durch Entfaltung eines jeweils spezifischen Schutzes gegen Abbau durch schädliche Faktoren wie Luftsauerstoff, Wasser und/oder Licht zu gewährleisten.

25

Zur Lösung der Aufgabe wird mit der Erfindung vorgeschlagen, daß zum Schutz der therapeutischen Zubereitungen, Systeme oder deren Bestandteile, wie Wirk- oder Hilfsstoffe, Absorptions- oder Reflexionsmittel verwendet werden, deren Absorptions- bzw. Reflexionsspektrum denjenigen Wellenlängenbereich umfaßt, der für die Instabilität des lichtempfindlichen Stoffes bzw. seiner Bestandteile verantwortlich ist.

30

Durch die beschriebene erforderliche Maßnahme wird ein optimaler Schutz gewährleistet, weil gezielt die für die Instabilität verantwortlichen Noxen zurückgehalten werden.

35

Die Erfindung wird im folgenden anhand eines Beispiels erläutert:

Beispiel

Erhöhung der Stabilität durch Einsatz gefärbter Polymere

40

Als Vertreter der sehr lichtempfindlichen 1,4-Dihydropyridinderivate wird Lacidipin eingesetzt. Am Beispiel des Lacidipins kann gezeigt werden, welchen Einfluß das Absorptionsspektrum eines eingesetzten Polymers z. B. auf der Basis von Polypropylen auf die Stabilität des 1,4-Dihydropyridinderivats hat.

45

Zur Versuchsdurchführung wurde Lacidipin in einem Lösungsmittel gelöst. Da Lacidipin in Lösung sehr empfindlich gegenüber elektromagnetischer Strahlung ist, konnte der Einfluß der untersuchten Polymere eindeutig bestimmt werden. Die Lacidipinlösung wurde in unterschiedlich gefärbte Gefäße aus Polypropylen gefüllt und über einen definierten Zeitraum dem Tageslicht ausgesetzt. Die Gefäße dienten in diesem Zusammenhang als Modell für eine gefärbte Folie. Nachdem eine bestimmte Bestrahlung (über eine Zeit von 6–8 Stunden) erfolgt war, wurde der Lacidipingehalt der Proben bestimmt. Aus der bekannten Anfangskonzentration und den wiedergefundenen Wirkstoffmengen konnte eine Aussage über die Schutzwirkung der eingesetzten Polymere erfolgen. Die Ergebnisse zeigten, daß der effektivste Lichtschutz dann gewährleistet ist, wenn das Absorptionsspektrum des eingesetzten Polymers den Wellenlängenbereich umfaßt, der für die Instabilität des Lacidipins verantwortlich ist. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengetragen:

50

55

60

65

Tabelle 1

| Farbe des Polymers | Absorptionsbereich | Wirkstoffmenge nach Belichtung [in % der Ausgangsmenge] |
|----------------------|------------------------------|--|
| grün, klar | < 325 nm; > 800 nm | 12,40 |
| transparent, klar | < 300 nm | 14,79 |
| orange, klar | 550 nm - 750 nm | 15,65 |
| transparent, getrübt | < 300 nm | 21,05 |
| blau, klar | < 325 nm; 500 nm - 700 nm | 23,46 |
| gelb, klar | < 350 nm; > 700 nm | 29,32 |
| braun, klar | < 500 nm | 98,93 |
| aluminisiert | lichtundurchlässig | 99,36 |

30 Im Absorptionsspektrum des Lacidipins sind drei Maxima enthalten [238,4 nm; 282,8 nm; 367,4 nm]. Diese Wellenlängenbereiche bestimmen die Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffs. Der Tabelle ist zu entnehmen, daß nur das braun gefärbte (bzw. aluminisierte) Polypropylen das gesamte Absorptionsspektrum des Lacipidins umfaßt und daher ausreichenden Lichtschutz bietet. Demzufolge kann geschlossen werden, daß zur Gewährleistung einer maximalen Stabilität im vorliegenden Fall braun gefärbte bzw. aluminisierte Polymere eingesetzt werden sollten.

35 Weitere Ausgestaltungen des Verfahrens nach der Erfindung sind entsprechend den Unteransprüchen vorgesehen. Schließlich umfaßt die Erfindung eine Arzeiform, bei welcher die Stabilität lichtempfindlicher Teile oder Komponenten durch Mittel zur Verhinderung des Zutritts stabilitätsbeeinträchtigender Komponenten wie Luft, Wasser und/oder Licht dadurch wesentlich erhöht ist, daß die Mittel Materialien wie Glas, Folien, Polymere usw. umfassen, deren Absorptions- bzw. Reflexionsspektrum den Wellenlängenbereich umfaßt, der für den Abbau von Wirk- oder Hilfsstoffen verantwortlich ist, und die zumindest für den Zutritt von Luft und Licht impermeabel sind.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Erhöhung der Stabilität bei Lagerung und/oder Anwendung lichtempfindlicher therapeutischer Systeme oder deren Bestandteile, wie Wirk- oder Hilfsstoffe, unter Verwendung von elektromagnetische Wellen absorbierenden bzw. reflektierenden Lichtschutzsubstanzen, dadurch gekennzeichnet, daß Absorptions- oder Reflexionsmittel verwendet werden, deren Absorptions- bzw. Reflexionsspektrum den Wellenlängenbereich umfaßt, der für die Instabilität des lichtempfindlichen Stoffes bzw. seiner Bestandteile verantwortlich ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Stabilität lichtempfindlicher Stoffe durch Einsatz gefärbter Polymere oder Folien erhöht wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Stabilität lichtempfindlicher Stoffe durch Zusätze von lichtabsorbierendem oder lichtreflektierendem Material erhöht wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein Schutz von lichtempfindlichen, insbesondere therapeutischen Stoffen durch Folien, insbesondere Verpackungsfolien, verwirklicht wird, deren Absorptions- bzw. Reflexionsspektrum diejenigen Wellenlängen umfaßt, die für einen lichtverursachten Abbau bzw. Schwächung von Wirk- oder Hilfsstoff verantwortlich sind.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Lichtschutzfilter Stoffe verwendet werden, deren Absorptions- oder Reflexionsmaxima im Bereich derjenigen Wellenlängen liegen, die für den Abbau der zu schützenden Wirk- oder Hilfsstoffe verantwortlich ist.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung von Verpackung für licht- sowie umweltempfindliche Wirk- oder Hilfsstoffe Laminate, Folien oder Polymere verwendet werden, die als Barriere gegen den schädlichen Einfluß von Licht, Luft oder Feuchtigkeit dienen und außer der Fähigkeit zur Absorption oder Reflexion aggressiver Lichtstrahlen für Luftsauerstoff und Feuchtigkeit impermeabel sind.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß für eine die Abgaberate eines Wirkstoffs steuernde Membran eines therapeutischen Systems bzw. einer Zubereitung ein Material mit einer Barrierefunktion gegen Licht, Luftsauerstoff und/oder Feuchtigkeit verwendet wird.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erhöhung der Sta-

bilität lichtempfindlicher Bestandteile einer therapeutischen Zubereitung bzw. eines Systems wenigstens eine Komponente der Rückschicht als Lichtbarriere ausgebildet wird.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erhöhung der Stabilität lichtempfindlicher Bestandteile einer therapeutischen Zubereitung bzw. eines Systems wenigstens eine Komponente des polymerhaltigen Wirk- oder Hilfsstoffes als Lichtbarriere ausgebildet wird.

5

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erhöhung der Stabilität lichtempfindlicher Bestandteile einer therapeutischen Zubereitung bzw. eines Systems wenigstens eine Komponente der Haftkleberschicht und/oder einer ablösbarer Schutzschicht als Lichtbarriere ausgebildet wird.

10

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erhöhung der Stabilität lichtempfindlicher bzw. oxidationsempfindlicher Bestandteile von Wirkstoff, Hilfsstoff oder anderen Systembestandteilen eine aus lichtabsorbierenden und/oder für Luftsauerstoff impermeablen und/oder lichtreflektierenden Materialien bestehende Primär- oder Sekundärverpackung verwendet wird.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als lichtempfindlicher Bestandteil ein 1,4-Dihydropyridin, vorzugsweise Lacidipin, eingesetzt wird.

15

13. Arzneiform wie therapeutische Zubereitung, System oder deren Bestandteile, bei welchen die Stabilität lichtempfindlicher Teile oder Komponenten durch Mittel zur Verhinderung des Zutritts stabilitätsbeeinträchtigender elektromagnetischer Strahlung oder anderer Einflüsse, wie z. B. Luftsauerstoff, erhöht ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel Materialien wie Glas, Folien, Polymere umfassen, deren Absorptions- bzw. Reflexionsspektrum den Bereich der Wellenlängen umfaßt, welcher für einen Abbau des Wirk- oder Hilfsstoffes verantwortlich ist, und welche zumindest für den Zutritt von Sauerstoff impermeabel sind.

20

14. Arzneiform nach Anspruch 13, die als lichtempfindlichen Bestandteil 1,4-Dihydropyridin, vorzugsweise Lacidipin, enthält.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -